

引用:孙进峰,朱海青,张立超.中药治疗缺血性脑卒中质量标志物研究进展[J].中医药导报,2023,29(11):118-122,131.

中药治疗缺血性脑卒中质量标志物研究进展*

孙进峰,朱海青,张立超

(上海市中医医院,上海 200071)

[摘要] 脑卒中是一种具有高死亡率、高致残率、高发病率的大型公共卫生问题。缺血性脑卒中是其中最常见的一种发病类型,中药对脑卒中的治疗具有明显优势,且副作用较小。但中药发挥疗效的关键在于中药质量标志物,因此全面追踪和评价治疗脑卒中的中药仅靠个别指标成分还不够全面,需立足于中药质量标志物。通过查阅相关文献资料,在质量标志物(Q-Marker)的指导下,基于治疗脑卒中的中药化学物质成分传递、植物亲缘学、药物动力学、代谢组学、肠道菌群及网络药理学等方面分析与预测治疗脑卒中的中药质量内涵,推测其有效的质量标志物。

[关键词] 缺血性脑卒中;中药;质量标志物;研究进展

[中图分类号] R255.2 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2023)11-0118-05

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2023.11.022

Research Progress on Quality Markers of Ischemic Stroke Treated with Traditional Chinese Medicine

SUN Jinfeng, ZHU Haiqing, ZHANG Lichao

(Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China)

[Abstract] Stroke is a large public health problem with high mortality, disability and morbidity. Ischemic stroke is one of the most common types of disease. Traditional Chinese medicine has obvious advantages in the treatment of stroke, and has less side effects. However, the key to the efficacy of traditional Chinese medicine lies in the quality markers of traditional Chinese medicines. Therefore, the comprehensive tracking and evaluation of traditional Chinese medicines for the treatment of stroke is not comprehensive enough by relying on individual index components, and it needs to be based on the quality markers of traditional Chinese medicines. In this paper, under the guidance of quality markers (Q-Marker) by consulting relevant literature, based on the delivery of chemical components of traditional Chinese medicine in the treatment of stroke, phylogenetics, pharmacokinetics, metabolomics, intestinal flora and network pharmacology etc. to comprehensively analyze and predict the quality connotation of traditional Chinese medicine for the treatment of stroke, and speculate on its effective quality markers, in order to provide a scientific basis for such research.

[Keywords] ischemic stroke; traditional Chinese medicine; quality markers; research progress

脑卒中具有高死亡率、高致残率、高发病率等特点,是全球重要公共卫生问题之一^[1]。脑卒中分为缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)和出血性脑卒中(hemorrhagic stroke, HS),其中缺血性脑卒中是最常见的一种类型。根据一项大型流行病学调查显示,全球脑卒中人群中约有84.4%的缺血性脑卒中患者^[2],

而我国缺血性卒中患病率为676.7/10万,其发生率约为出血性脑卒中的3.8倍^[3]。目前西医对IS治疗方法有限,仅有美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)批准的重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA)^[4]用于其治疗,但仍存在不少副作

*基金项目:上海市青松传承项目(SZY-CC2021-QSCC);上海市卫健委三年行动计划[ZY(2021-2023)-0203-04]

通信作者:张立超, E-mail: Changhaiskin@163.com

用^[5]。近几年来,大量研究证明中医药治疗IS有良好的疗效,有促进炎症因子释放、抗氧化、修复神经元等作用^[6-7]。而中药质量是保障中药临床疗效发挥的基础,也是治疗IS的关键。因此,保证中药质量标准的科学性、有效性、安全性、合理性是中医药发展现代化的首要任务。然而,现行的中药质量标准难以全面客观地评价中药质量,同时也不能有效地控制中药的质量。2016年3月,国务院发布的《关于促进医药产业健康发展的指导意见》中,提出“完善质量标准体系,健全以《中华人民共和国药典》为核心的国家药品标准体系”的要求。2016年刘昌孝院士提出了中药质量标记(Q-marker)这一新概念,该理念主要围绕中药的生物属性、制药过程、配伍理论等进行阐述^[8]。他指出Q-marker是一种存在于中药材和中药产品本身固有的或加工过程中所形成的与中药功能属性相关的一种化学物质,对该成分物质可进行定性定量分析,并通过分析反映出药物安全性和有效性的标志物。因此,更好治疗缺血性脑卒中的关键之一就是寻找相关的中药标志物。目前根据中医基础理论,治疗缺血性脑卒中的药物可分为活血化瘀药、祛风解表药、益气活血药等。临床常用药包括川芎、丹参、当归、黄芪、银杏叶等。本文对治疗缺血性脑卒中的中药质量标志物研究进行回顾和总结,并进行预测,以期对中医药治疗缺血性脑卒中的发展提供一些依据和思路。

1 基于化学物质成分的中药质量标志物研究

1.1 基于植物亲缘学及化学成分特有性的中药质量标志物预测

植物亲缘是植物在演变过程中逐步形成的近或远亲的缘关系。植物亲缘相近意味着有着类似的形态和生理特性,因此成分往往也相似^[9-10]。药用植物亲缘学主要研究药用植物的亲缘关系,该学科是研究防治脑卒中类中药质量标志物的重要学科之一,同时可为药用植物研发提供最基础的工具。天南星科(Araceae)是被子植物门(Angiospermae)单子叶植物纲。该科有50%以上的药用植物,如白附子、石菖蒲等,这两种植物属于较近的亲缘关系。白附子为天南星科植物独角莲的干燥块茎,具有化痰祛风止痉、解除体内毒素、消散结节的功效^[11-12],是我国贵州等地区特有的植物。通过高效液相色谱法、硅胶等方法,从白附子70%乙醇提取物中分离出的小檗碱、白附子脑苷类等化学成分,可能是其保护神经的有效成分^[13]。吴启端等^[14]采用气相色谱质谱联用法(GC-MS)对石菖蒲进行提取分析,共提取7种成分,包括顺式甲基异丁香酚、反式甲基异丁香酚、 β -石竹烯、 β -细辛醚和 α -细辛醚等,故上述成分可作为天南星科属治疗脑卒中的Q-marker筛选参考。杨建波等^[15]对伞形科藁本属植物茶茱萸进行不同组分抗脑卒中的活性筛选,发现组分B具有较好的活性,包括酚类、有机酸类、黄酮类、香豆素类和生物碱类等成分,能增加冠状动脉血流量、舒张血管^[16-19]。同属伞形科植物的川芎也具有行气活血的功效,其主要成分也为生物碱类活性成分川芎嗪^[20]。因此,这些成分可用于预测伞形科藁本属中药植物的质量标志物。

上述研究显示,同科属植物往往具有类似的药用功效,同时发挥治疗作用也往往是同科植物共同的化学成分,因此同种属中药对脑卒中疾病的疗效也往往相似,这也是基于植物亲缘属性关系的原因。可见,基于亲缘关系与中药属性的

分析,可作为预测中药质量标志物的重要手段之一。

1.2 基于化学成分可测性的中药质量标志物预测分析

张铁军等^[21]在提出中药标记物时,也明确了质量标志物的基本要求。类成分、全息成分、指标性成分等都可以作为判断的标志。指标性成分一般是指在中药中能代表同类结构功效的、含量较大的代表性成分。如灯盏细辛又称灯盏花,是菊科植物短葶飞蓬的干燥全草,具有通络活血止痛、发散风邪、祛除寒邪的功效,对中风后半身偏瘫、胸痹心痛等疾病具有一定的疗效^[22]。多数研究均认为灯盏细辛中的灯盏乙素是其主要活性成分。然而杨文宇等^[23]采用HPLC(高效液相色谱法)对灯盏花注射液和灯盏花素片进行分析发现,其主要成分还有咖啡酰奎宁酸类高于灯盏乙素占比,占95%以上。任琦等^[24]采用HPLC对灯盏细辛的总多酚含量进行测定,发现其中较高的也为咖啡酰奎宁酸类。可见,从化学成分角度来看,奎宁酸类是灯盏细辛中含量较大的主要成分,属于指标性成分,可作为中药质量标记物进行筛选。姚建标^[25]采用液质联用分析技术,对银杏叶中的化学组分进行提取,同时整合核磁共振波谱等技术,分析得出银杏叶中的5种有机酸成分,包括没食子酸、原儿茶酸、对羟基苯甲酸、6-羟基犬尿喹啉酸和莽草酸,并进一步考察其对缺血性脑卒中脑组织损伤的保护作用,发现银杏叶中的总有机酸对低氧糖剥夺/复灌后神经细胞ROS水平有显著降低作用。同时,50 mg/kg的6-羟基犬尿喹啉酸可显著降低小鼠脑梗死体积,并显著改善其爬行错步率。因此,该结果可为将总有机酸作为银杏叶提取物的质量控制标志提供依据。类成分反映一类活性的总体功效,在质量评价中也非常重要。王新娜^[26]应用全谱分析法(HPLC-MS/MS)对醒脑健神方的有效活性成分进行分析,发现其复方中浓度表达较高的成分是黄酮甙碱和槲皮素-3,4'-二-O-葡萄糖苷等。这两类组分可以显著改善因缺氧而损伤的细胞活性,同时使细胞发生三甲基化、乙酰化、乳酸化及泛素化的修饰变化,故这两类组分能作为醒脑健神方治疗缺血性脑卒中的质量标志物筛选标准。全息成分是在所用分析方法下能够显现的成分。如黄明敏^[27]采用UPLC-Q-Exactive-Orbitrap MS分析技术,对脑脉通提取液进行定性分析,识别出216个化合物,并在大鼠实验中发现大黄酸、大黄酸-8-O-葡萄糖苷、葛根素等成分可通过调节缺血性脑中风过程中的PTGS2、AKT1、VEGFA等基因的表达,调控PI3K/AKT、TNF信号通路,激活脑血管生成,抑制细胞凋亡,治疗缺血性脑卒中。所以,这些成分都可作为Q-marker进行挑选。

中药理化成分复杂,“有效作用成分”和“无效作用成分”还无法完全清楚。现有的药物分析手段尚无法满足中药成分的稳定性与专属性的分析。中药质量评价提出通过建立“点-线-面-体”的质量控制模型将中药化学成分变为“可测”。根据上述文献回顾,治疗缺血性脑卒中的中药检测若基于“点-线-面-体”质控模型进行高效液相色谱法、气相色谱-质谱等分析,可进一步解决复杂成分中药质量标志物的筛选。

1.3 基于药物动力学的中药质量标志物预测分析

药物动力学是研究基于药物原型成分和入血成分以及代谢结果在体内吸收、分布、代谢过程(ADME/T)及其动力规律的一门

学科^[28]。药物动力学是中药有效性物质表达和基础的客观证据。因此,药动学研究可揭示不同药物之间的交互作用、传输、靶向等规律及路径^[29]。

米楠^[30]采用超高效液相色谱串联四极杆飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF/MS)分析平台结合UNIFI和智能化统计分析软件对大鼠口服复方丹蛭片后通过血脑屏障的成分进行分析比较,最终筛选出黄酮类、丹参酮类、呋喃磺酸类成分。此方法可为药动学研究Q-marker的筛选提供参考依据。沈晓^[31]采用UPLC-Q-TOF-MS/MS分析黄芪桂枝五物汤入脑血成分,根据测定结果建立HPLC-MS/MS测定血浆中黄芪桂枝五物汤的主要成分毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮苷及芍药苷的含量。同时其采用HPLC检测方法进行黄芪桂枝五物汤药动学研究,结果发现增加芍药苷及6-姜辣素在血液中的含量,降低毛蕊异黄酮苷、毛蕊异黄酮血液中的含量,可影响芍药苷及毛蕊异黄酮在脑内的表观分布容积。因此,该方法可成为药动学研究Q-marker筛选工具之一。

中药质量标志物是以“性-效-物”关联为基础的中药核心质量控制概念。“性-效-物”分别指的是“药性”“药效”“物质基础”,“物质基础”即有效成分关联^[32]。一般而言,有效成分进入血液后的原型成分和它的代谢产物才是有治疗效果的“效应成分”。效应成分的药动学规律不仅将“药性”和“药效”进行了关联。还对其药效学有着重要意义,因此药动学研究是Q-marker筛选和确定重要的环节。

2 基于生物学技术中药质量标志物的发现

中药治疗脑卒中一般很少以单种药物形式出现,主要以药物配伍形成方剂的形式出现,根据不同病证的脑卒中中进行药物配伍。方剂往往遵循“君臣佐使”的原则,通过多种天然产物(如植物、动物、矿物质等)的结合,达到综合协同治疗的效果。但是中药组方中含有多种化合物,对它们的作用机制和生物活性成分的研究难度很大。

2.1 基于代谢组学的中药质量标志物预测分析 徐救等^[32]采用线栓法建立缺血性脑卒中大鼠模型,给予血府逐瘀汤液[含生药10 g/(kg·d)]连续灌胃2周治疗,并建立假手术组和模型组。其采用超高效液相-四极杆飞行时间串联质谱仪(UPLC-Q-TOF/MS)检测各组大鼠血清代谢谱的变化情况,发现血府逐瘀汤对IS发挥保护作用的代谢途径主要有氨基酸代谢,包括丙氨酸代谢、天冬氨酸代谢和谷氨酸代谢、精氨酸代谢等。张聪等^[33]对急性脑缺血模型大鼠脑组织匀浆液进行代谢组学检测发现,塞络通组中延胡索酸、谷胱甘肽、脱氢抗坏血酸、天门冬氨酸等异常变化的生物标志物水平明显回调。陈曦等^[34]研究发现中等剂量脑脉通(3.0 g/kg)能够有效抑制大脑中动脉阻断(MCAO)模型大鼠血浆中谷氨酰胺、牛磺酸、乳酸等物质的升高,提高脂类、胆固醇、3-羟基丁酸、乙酰乙酸谷氨酸、胆碱等的水平,使之趋于正常,并能有效缓解模型大鼠脑组织能量代谢紊乱,缓解脑卒中缺血的病理损伤。郭志丽等^[35]给予模型大鼠注射丹红注射液后,采用代谢组学法检测发现大鼠血清中丝氨酸、天门冬酰胺、甘氨酸水平指标水平明显回调。张英丰等^[36]采用大脑动脉阻塞法复制缺血性脑卒中模型,在丹参川芎水煎液冻干物末次给药后进行脑组织采集,然后采用

UPLC-Q-TOF/MS进行脂质学研究,结果发现并鉴定了缺血性脑卒中模型中11个差异的脂类代谢物。说明以脂质代谢为切入点可进一步揭示药物对脑卒中模型干预的机制,同时发现药物的标志物^[37]。

2.2 基于不同配伍中表达组分的中药质量标志物预测分析 《回回药方》曾记载,藏红花和石菖蒲所组成的蜜煎菖蒲方,专治面瘫、半身不动。临床试验证明,蜜煎菖蒲方能明显改善脑卒中患者的语言障碍和日常生活能力,还能够显著降低患者血清总胆固醇和甘油三酯,对脂质代谢紊乱具有调节作用^[38]。因此,藏红花和石菖蒲可作为中药标记物进行参考。“加味涤痰汤”^[39]中石菖蒲与半夏、天南星、橘红等燥湿化痰药合用,可治中风舌强不能言,痰迷心窍,神志混乱。此时石菖蒲在方剂配伍中所表达的组分为抗抑郁、抗炎及保护神经组织。因此,以上成分均可纳入重要标志物进行参考。现代药理研究表明“加味菖蒲郁金汤”^[40]主要用于治脑卒中痰瘀阻窍型睡眠障碍,其中石菖蒲的主要化学成分 β -细辛醚和 α -细辛醚具有治疗神志不清、安神定志等作用,因此可将益智、开窍等作用成分作为Q-marker药方配伍进行参考。张伟等^[41]观察了当归芍药散(当归、川芎、白芍、泽泻、茯苓、白术质量比例为3:3:16:8:4:4)活血利水不同配伍对雄性小鼠血管新生的影响,发现活血倍量组(当归、川芎、白芍剂量加倍)对血管新生的贡献度最大,故以上成分可作为质量标记物进行筛选参考。

因此,中药质量标志物的确定应该按照“君药、臣药、佐药、使药”的代表物质,同时基于“有效、特有、传递、传递与溯源、可测与处方”五原则^[42]。这不仅能体现中药成分的专属性、差异性,更能体现基于方-证的配伍环境,体现中药表达方式及客观物质基础。

3 基于肠道菌群的治疗缺血性脑卒中的质量标志物研究

西医认为肠道菌群分解代谢产物短链脂肪酸(short-chain fatty)可产生降低血脂和血压的作用,同时肠道微生物代谢产物三甲胺-N-氧化物(trimethylamine N-oxide,TMAO)与动脉粥样硬化程度呈正相关^[43-44]。肠道菌群失调还可以激活传入神经影响大脑活动,激活下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)^[45]。以上研究可证明IS的预后与肠道菌群有着密不可分的关系。中医理论也认为“肠脑相通”,脾胃为气血之源,后天之本,即调节肠胃亦能治疗IS。近代张锡纯《医学衷中参西录》^[46]中脑充血头痛篇描述:“治疗这种症状,首先考虑通大便,等到服药后,大便通畅时,那么这个病就好了一半”。可见肠道健康与否与脑部疾病有着密切关联。而肠道菌群与肠道功能不可分割,多种细菌在肠道内形成平衡状态,互相依存、互相制约,维持机体胃肠道的正常运作^[47]。一旦这种平衡被打破,出现菌群失调,机体会出现纳差、便溏、便秘等情况^[48]。另外,《脾胃论》曰:“脾胃不和,则易生痰、湿、瘀、毒等”。这些都是IS发病的原因。中医学中“脾”具有维持肠道菌群稳定的重要功能,因此菌群失调是中医脾虚的生物学基础^[49]。由此可见肠道菌群的变化可作为预测中药质量标志物的一种方法,菌群是否平衡可以检验药效^[50]。汪戎锦^[51]探究了五加科植物刺五加叶主要成分对IS的治疗作用,发现刺五加叶主要成分黄酮苷类化合物在刺五加叶中含量为37.25%。该成分能够有效提高

动物对低压、缺氧的耐受能力,同时具有调节脂代谢紊乱、修复过氧化损伤、增加Bcl-2蛋白水平、抑制缺血区细胞凋亡等作用。王柯威等^[52]发现在刺五加叶中提取的总黄酮可以改善实验鼠的脑梗死面积,通过抑制TNF- α 表达,升高脑源性神经营养因子水平从而保护脑组织,且与蛋白去乙酰化酶和K⁺-Cl⁻共转运体的mRNA及蛋白表达水平有关。所以,刺五加科治疗缺血性脑卒中的质量筛选标志范围可将黄酮纳入其中。LI H F等^[53]发现中药三七成分中的三七皂苷与肠道菌群有潜在的互作效应。三七皂苷能够抑制脑缺血/再灌注损伤(I/R)诱发的肠道菌群减少,同时能够使I/R损伤的SD大鼠海马区 γ 氨基丁酸表达上调,保护无菌鼠大脑神经,所以三七皂苷质量也可以作为脑卒中质量标志物筛选依据。

目前,有多项研究证实脑卒中的患病机制与肠道菌群有关。脑卒中治疗药物与肠道菌群呈现相互影响的态势,药物会影响菌群,反之菌群也会影响药物药性的发挥。基于肠道菌群的脑卒中治疗相关研究较少,还不够成熟,但基于此种方式仍不失为筛选脑卒中中药质量标志物的一种手段。

4 基于网络药理学的中药质量标志物预测研究

药理学家HOPKINS于2007年10月首次提出网络药理学(network pharmacology)这一概念^[54]。目前这一概念被广泛应用于中药、复方药物等研究中^[55-56]。网络药理学是融合了计算机生物、药理学、网络分析等多学科内容所构建的一种多层次网络,通过分析中药化合物、靶点、疾病和基因之间的网络关系网,解读疾病与中药基因层面的相互作用^[57-58]。这一方法也加速了对中药药效成分及质量标志物的筛选与考察。朱秋燕等^[59]通过TCMSP、PubChem、Swiss Target Prediction数据库预测益气活血开窍中药有效成分,通过整合GEO、Gene Cards和CTD数据库获得疾病靶基因,并使用STRING绘制成分-靶点PPI网络,采用大鼠脑缺血再灌注模型进行分析,发现黄芪甲苷、人参皂苷RgI、人参皂苷RbI、三七皂苷RI^[60]等可能是黄芪、三七发挥治疗脑卒中药效的主要成分。所以冰片、黄芪、三七等治疗脑卒中的Q-marker可能是黄芪甲苷、人参皂苷RgI、人参皂苷RbI、三七皂苷RI、左旋龙脑。刘梦等^[61]利用TCMSP、swisstargetprediction数据库筛选出川芎-红花的作用靶点,利用Genecard等数据库筛选出缺血性脑卒中疾病靶点,同时进行GO分析及KEGG信号通路富集分析来预测川芎红花对疾病作用靶点结合性,得出黄芩素、 β -谷甾醇、豆甾醇、木脂素、红花素、川芎萜内酯为治疗疾病的主要核心成分。因此,该研究结果可作为Q-marker的筛选依据。蒋峰等^[62]探究葛根姜黄散治疗缺血性脑卒中的有效成分、作用靶点及作用机制,通过TCMSP与Uniprot数据库筛选出了中药复方葛根姜黄散的有效成分,最终获得交集基因55个及5个有效成分,并通过进一步分析得出芒柄花黄素和 β -谷甾醇为主要治疗疾病的有效成分,因此上述成分可作为Q-marker筛选依据。邓小芳等^[63]基于超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱法,利用UNIF软件借助质谱仪建立本地数据库,并基于“疾病-方剂”关联分析,拓扑特征值筛选核心靶标,通过分子对接软件分析胆南星防治缺血性脑卒中的质量标志物,得出没食子酸、芹菜素-6,8-二-C-葡萄糖苷、芹菜素、胆酸可作为Q-marker。

目前,网络药理学被认为是一种融合高质量生物系统网络分析、计算机计算和网络数据库的高效分析策略,能够有效地反映中药成分与靶点性质。限定条件下的网络药理分析可发现中药质量标志物,是一种有效的方法。

5 总结与展望

由于中医药发挥治疗作用是利用中药“多成分,多靶点,多途径”的药理学特征和其强调整体观、辨证论治的思想^[64],现行的质量控制方法存在一定的缺陷,无法达到全面评价中药质量的效果。质量标志物正是基于此提出的。经过近十年的发展,目前中药质量标志物研究仍以中药化学物质研究为主,同时结合多种学术理论研究,包括采用药理学、代谢组学、肠道菌群等方式进行研究,并配合以网络药理学进行数据挖掘,探究中药治疗疾病的机制,并在机制层面层层挖掘与筛选其质量标志物。现有研究在数据处理上采用药性药效与化学成分相关或成分作为衡量中药等级及筛选的标志因素。目前中药治疗缺血性脑卒中的文献主要还是集中在药物的药效及药物机制上,质量控制及质量标志物研究仍旧较少。但中药标志物是目前公认的中药产业的关键。本文对目前中药治疗缺血性脑卒中质量标志物研究的思路和方法进行回顾与总结,以期为该类研究提供一定的方向和研究思路。

参考文献

- [1] RUDD K E, JOHNSON S C, AGESA K M, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10219): 200–211.
- [2] SONG S, LIANG L, FONAROW G C, et al. Comparison of clinical care and in-hospital outcomes of Asian American and white patients with acute ischemic stroke[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(4): 430–439.
- [3] MOROTTI A, POLI L, COSTA P. Acute stroke[J]. *Semin Neurol*, 2019, 39(1): 61–72.
- [4] 王陇德, 刘建民, 杨弋, 等.《中国脑卒中防治报告2017》概要[J]. *中国脑血管病杂志*, 2018, 15(11): 611–617.
- [5] XIAN Y, FEDERSPIEL J J, HERNANDEZ A F, et al. Use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute ischemic stroke who take non-vitamin K antagonist oral anticoagulants before stroke[J]. *Circulation*, 2017, 135(11): 1024–1035.
- [6] 俞璐, 张秋娟. 中医药对脑缺血再灌注损伤神经保护作用的实验研究进展[J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(3): 213–217.
- [7] LIU T L, DING Y, WEN A D. Traditional Chinese medicine for ischaemic stroke[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(9): 745.
- [8] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念[J]. *中草药*, 2016, 47(9): 1443–1457.
- [9] 肖培根. 植物亲缘关系、化学成分和疗效间的联系性[J]. *中国药学杂志*, 1978, 13(1): 1–5.

- [10] 陈四保,彭勇,陈士林,等.药用植物亲缘学[J].世界科学技术-中医药现代化,2005,7(6):97-103.
- [11] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部:2015年版[M].北京:中国医药科技出版社,2015.
- [12] 中国科学院中国植物志编辑委员会.中国植物志第13卷第二分册[M].北京:科学出版社出版,1979:102.
- [13] 顾晓玲,金阳,张丽颖,等.白附子正丁醇部位化学成分研究[J].现代中药研究与实践,2017,31(4):30-32.
- [14] 吴启端,王淑英,袁德俊,等.石菖蒲挥发油质量研究[J].广州中医药大学学报,2013,30(1):72-77.
- [15] 杨建波,王爱国,程显隆,等.茶芎根茎抗脑卒中有效组分及化学成分[J].中国现代中药,2022,24(6):990-995.
- [16] 韩炜.茶芎的化学成分和药理作用研究进展[J].中国医药导报,2017,14(26):45-48.
- [17] WEI Q,YANG J B,LI L,et al. Novel phthalide dimers from the aerial parts of *Ligusticum sinense* Oliv cv. *Chaxiong*[J]. *Fitoterapia*,2019,137:104174.
- [18] 王佳,杨建波,王爱国,等.茶芎化学成分研究[J].中药材,2011,34(3):378-380.
- [19] YANG J B, WANG A G, WEI Q, et al. New dimeric phthalides from *Ligusticum sinense* Oliv cv. *Chaxiong*[J]. *J Asian Nat Prod Res*,2014,16(7):747-752.
- [20] 王敏,刘建勋,姚明江,等.抗脑缺血后神经损伤中药及其药理学研究进展[J].中国中药杂志,2020,45(3):513-517.
- [21] 张铁军,白钢,刘昌孝.中药质量标志物的概念、核心理论与研究方法[J].药学报,2019,54(2):187-196,186.
- [22] 张洪,武正才,黄春球,等.市售灯盏花药材及其提取物 HPLC 指纹图谱研究[J].中国民族民间医药,2020,29(24):39-42.
- [23] 杨文字,张艺,李玲,等.灯盏细辛注射液 HPLC 图谱中两个主要峰的鉴定[J].中成药,2005,27(11):1312-1313.
- [24] 任琦,谢媛媛,祖双,等.灯盏细辛中多酚类成分定性、定量的分析[J].药物分析杂志,2013,33(7):1176-1184.
- [25] 姚建标.银杏叶提取物中有机酸成分分析及其抗脑缺血损伤保护作用的研究[D].杭州:浙江大学,2022.
- [26] 王新娜.醒脑健神方治疗缺血性中风(痰热腑实证)的临床观察及抗缺氧机制研究[D].长春:长春中医药大学,2021.
- [27] 黄明敏.脑脉通抗缺血再灌注损伤的药效物质及作用机制探讨[D].广州:广东药科大学,2021.
- [28] 王小青,陈立峰.中药药物动力学研究进展[J].中南药学,2010,8(2):139-142.
- [29] 李海英,贺琪琚,邓凯文,等.基于超分子“气析”理论构建中药质量标志物的印迹性新评价体系[J].中草药,2021,52(16):4771-4778.
- [30] 米楠.复方丹蛭片体内化学成分及药代动力学研究[D].上海:中国医药工业研究总院,2019.
- [31] 沈晓.黄芪桂枝五物汤在脑缺血损伤大鼠的药动学研究[D].广州:广州中医药大学,2019.
- [32] 徐粒,许春立.血府逐瘀汤对缺血性脑卒中大鼠保护作用
- 的代谢组学研究[J].山西医科大学学报,2018,49(12):1442-1446.
- [33] 张聪,刘建勋,孙明谦,等.塞络通胶囊治疗急性脑缺血模型大鼠的代谢组学分析[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(14):136-141.
- [34] 陈曦,杨永霞,王淑美,等.基于 NMR 代谢组学研究脑脉通复方提取物对大鼠脑缺血再灌注模型的影响[J].中草药,2012,43(1):97-102.
- [35] 郭志丽,朱妍,肖红斌,等.丹红注射液调节大鼠中动脉阻塞大鼠血清氨基酸代谢谱的实验研究[J].世界中医药,2014,9(3):355-358.
- [36] 张英丰,韦园诗,黄星星,等.基于 UPLC-Q-TOF-MS 技术的丹参川芎干预缺血性脑卒中的脑脂质组学研究[J].中国中药杂志,2019,44(20):4511-4518.
- [37] 张祥云,代燕丽,邓嘉茵,等.缺血性脑卒中炎症标志物的研究现状[J].医学综述,2015,21(15):2697-2699.
- [38] 刘敬霞,杜小利,牛阳,等.回回药方蜜煎菖蒲对血脂代谢紊乱患者血脂水平的影响[J].宁夏医科大学学报,2010,32(7):745-747.
- [39] 罗玮,刘玲,戴丽星,等.加味涤痰汤对卒中后认知障碍患者外周血 miRNAs 组合表达的影响研究[J].吉林中医药,2022,42(3):302-306.
- [40] 王敏.加味菖蒲郁金汤治疗脑卒中后睡眠障碍(痰瘀阻窍证)的临床观察[D].武汉:湖北中医药大学,2016.
- [41] 张伟,任长虹,吴晓丹,等.当归芍药散活血利水不同配伍对缺血性脑卒中小鼠血管新生的影响[J].药物评价研究,2021,44(1):56-62.
- [42] 张铁军,白钢,陈常青,等.基于“五原则”的复方中药质量标志物(Q-marker)研究路径[J].中草药,2018,49(1):1-13.
- [43] 房景梅,王启隆,李琳.肠道菌群与血管疾病的相关性及中药干预研究进展[J].世界科学技术-中医药现代化,2019,21(6):1127-1134.
- [44] WANG J, CHEN W D, WANG Y D. The relationship between gut microbiota and inflammatory diseases: The role of macrophages[J]. *Front Microbiol*,2020,11:1065.
- [45] MOHAJERI M H, LA FATA G, STEINERT R E, et al. Relationship between the gut microbiome and brain function[J]. *Nutr Rev*,2018,76(7):481-496.
- [46] 孙洁.张锡纯《医学衷中参西录》的隐喻认知研究[D].南宁:南宁师范大学,2019.
- [47] KOREM T, ZEEVI D, SUEZ J, et al. Growth dynamics of gut microbiota in health and disease inferred from single metagenomic samples[J]. *Science*,2015,349(6252):1101-1106.
- [48] 吴天慧,唐晓晓,王尚书,等.从中风的病因角度浅析中风与胃肠的关系[J].中医临床研究,2011,3(22):28-29.
- [49] 孟凡征,李亚男,赵金生,等.“脾虚证”实质的现代研究进展[J].时珍国医国药,2019,30(12):2975-2977.
- [50] 陈秀琴,黄小洁,石达友,等.中药与(下转第131页)

- 激综合征经验[J].光明中医,2012,27(8):1513-1515.
- [5] 赵蓓蓓,卫静静,石芳,等.刘启泉治疗腹泻型肠易激综合征用药特点[J].河南中医,2019,39(2):203-206.
- [6] 王振雪,陈婕.李永成教授治疗腹泻型肠易激综合征的学术思想及经验总结[J].河北中医,2017,39(3):335-338.
- [7] 谭志康,陈星玥,王亚飞,等.基于“一周流”理论谈肠易激综合征的诊治[J].江苏中医药,2018,50(8):12-14.
- [8] 韩亚飞,裴文婧,谢春娥,等.李军祥教授从五脏论治腹泻型肠易激综合征的临床经验[J].环球中医药,2018,11(10):1559-1561.
- [9] 朱鹏飞,仝小林,黄飞剑,等.从寒湿内伏论治腹泻型肠易激综合征[J].北京中医药,2019,38(3):249-251.
- [10] 李建松,杨洋,魏玮.魏玮教授治疗腹泻型肠易激综合征的临床经验[J].中国中西医结合消化杂志,2017,25(4):251-252.
- [11] 严兴海,何茁,何复东.何复东治疗腹泻型肠易激综合征临证经验[J].四川中医,2016,34(1):10-12.
- [12] 陈思思.腹泻型肠易激综合征的中医证型及处方用药特性分析[J].湘南学院学报(医学版),2021,23(4):50-53.
- [13] 李珩,于慧娟,王克超.督灸联合四神丸治疗腹泻型肠易激综合征脾肾阳虚证的疗效观察[J].中医导报,2022,28(7):90-95.
- [14] 叶坤,雷敏,谢欣,等.基于网络药理学与分子对接技术探讨黄芪建中汤治疗腹泻型肠易激综合征的作用机制研究[J].中国全科医学,2022,25(15):1814-1824.
- [15] 罗文昭,李晓宁,周雨慧,等.基于2020版《中国药典》的中成药治疗肠易激综合征用药规律分析[J].中医研究,2022,35(4):83-87.
- [16] 吕咪,刘平,张坤漓,等.四君子汤合痛泻要方加减治疗腹泻型肠易激综合征的Meta分析[J].中国中医急症,2022,31(4):621-625,633.
- [17] 郭震浪,苏振宁,王正飞,等.四君子汤合痛泻要方加减治疗腹泻型肠易激综合征的Meta分析[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(24):209-213.
- [18] 卓冰帆,宁晓燕,张彦卿.痛泻要方合四君子汤对腹泻型肠易激综合征患者免疫功能的影响[J].广东医学,2017,38(23):3669-3671.
- [19] 卓冰帆,张彦卿,宁晓燕.痛泻要方合四君子汤加减对腹泻型肠易激综合征患者脑肠肽的影响[J].南京中医药大学学报,2019,35(1):25-28.
- (收稿日期:2023-01-13 编辑:李海洋)

(上接第122页)肠道菌群相互作用的研究进展[J].中草药,2014,45(7):1031-1036.

- [51] 汪戎锦.基于代谢组学的刺五加叶治疗缺血性脑卒中作用机制研究[D].长春:吉林大学,2021.
- [52] 王柯威,颜艾.刺五加总黄酮对新生缺血缺氧性脑损伤大鼠脑组织保护作用的研究[J].中国临床药理学杂志,2020,36(6):624-627.
- [53] LI H F, XIAO J C, LI X N, et al. Low cerebral exposure cannot hinder the neuroprotective effects of Panax notoginsenosides[J]. Drug Metab Dispos,2018,46(1):53-65.
- [54] HOPKINS A L. Network pharmacology[J]. Nat Biotechnol,2007,25(10):1110-1111.
- [55] SHEN X, ZHAO Z Y, LUO X, et al. Systems pharmacology based study of the molecular mechanism of SiNiSan formula for application in nervous and mental diseases[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2016,2016:9146378.
- [56] SHEN X, ZHAO Z Y, WANG H, et al. Elucidation of the anti-inflammatory mechanisms of bupleuri and scutellariae Radix using system pharmacological analyses[J]. Mediators Inflamm,2017,2017:3709874.
- [57] LI S, ZHANG B, JIANG D, et al. Herb network construction and co-module analysis for uncovering the combination rule of traditional Chinese herbal formulae[J]. BMC Bioinformatics,2010,11(Suppl 11):S6.
- [58] LIU F C, LI L, CHEN J, et al. A network pharmacology to explore the mechanism of Calculus bovis in the treatment of ischemic stroke[J]. Biomed Res Int,2021,2021:6611018.
- [59] 朱秋燕,曾鑫冰,杨筱倩,等.益气活血开窍组方中药对脑缺血后白质保护的的网络药理学研究及药效学验证[J].湖南中医药大学学报,2022,42(6):941-949.
- [60] 杨筱倩,陈仙蕾,杨仁义,等.冰片配伍黄芪甲苷与三七总皂苷抗脑缺血再灌注损伤有效剂量的研究[J].湖南中医药大学学报,2019,39(4):441-447.
- [61] 刘梦,张文静,吕穆杰,等.川芎红花药对“异病同治”缺血性脑卒中和失眠中的机制分析[J].中医药临床杂志,2022,34(4):687-696.
- [62] 蒋峰,陈正涛,周旭,等.葛根姜黄散治疗脑梗塞的靶点预测及作用机制探究[J].中药新药与临床药理,2022,33(5):633-644.
- [63] 邓小芳,陈鸿,王爽,等.基于UPLC-QTOF-MS/MS和TCMIP v2.0辨识胆南星防治中风的质量标志物[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(12):174-182.
- [64] LI S. Exploring traditional Chinese medicine by a novel therapeutic concept of network target [J]. Chin J Integr Med,2016,22(9):647-652.
- (收稿日期:2022-11-21 编辑:罗英姣)